

РОЛЬ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Козин В.М., Козина Ю.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Несмотря на противоречивость трактовки иммунных нарушений, большинство авторов рассматривают Т-супрессорную недостаточность как ведущую в патогенезе псориаза [5, 6]. Установленный многими авторами низкий уровень Т-лимфоцитов-супрессоров, сочетающийся с повышенным образованием иммунных комплексов к избытку эпидермальных антигенов, дает основание признать в патогенезе псориаза существенное значение аутоиммунного компонента [2].

При псориазе до появления высыпаний имеется умеренное число Т-хелперов, часть которых активирована. Эти активированные Т-хелперы локализованы в базальном слое эпидермиса, верхних слоях дермы, чаще всего они находятся в тесном контакте с клетками Лангерганса [4]. В свою очередь число Т-супрессоров в эпидермисе не увеличено до начала высыпаний, причем эти клетки не активированы. В стадии разрешения повышается число Т-супрессоров, их становится больше, чем Т-хелперов, при этом они, как правило, активированы. В бляшках, существующих в течение многих месяцев, пропорция Т-хелперы/Т-супрессоры не меняется. При высыпаниях происходит резкий приток Т-хелперов в эпидермис и их активация [4]. Приток Т-хелперов в эпидермис в визуально интактных областях кожи начинается до появления псориатических высыпаний.

Этот факт можно трактовать как аргумент в пользу концепции вторичного вовлечения эпидермиса в псориазический процесс.

Повышение проницаемости сосудистой стенки связано в первую очередь с гистамином и гистаминоподобными веществами, выделяемыми при дегрануляции тучных клеток (ТК), а также гидролазами, освобождающимися из нейтрофильных гранулоцитов у больных псориазом. Дегрануляция ТК – одно из самых ранних морфологических проявлений воспалительной реакции при псориазе. Ранними проявлениями псориаза являются активация микро- и макрофагов, тучных клеток [3], взаимодействие иммунокомпетентных и соединительнотканых клеток, продукция трансформирующего фактора роста кератиноцитов, повышенное образование эндотелинов, других растворимых факторов [2, 7].

Необходимо подчеркнуть, что кератиноциты, составляющие основную часть эпидермальных клеток, чья первичная функция – продукция кератина, способны синтезировать и секретировать различные вещества, участвующие в реализации иммунного ответа. При воспалении кератиноциты начинают экспрессировать антигены HLA-DR⁺ и продуцируют цитокины, способствующие развитию и модуляции иммунных и воспалительных реакций, например, выделяют эпидермально-клеточный фактор, активирующий тимоциты, интерлейкин-1, интерферон, простагландины, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др. В связи с этим изменения в функциональной активности кератиноцитов при псориазе, обуславливают многие иммунологические процессы, которые связаны с действием биологически активных пептидов [2, 4].

Большинство лимфоцитов околососудистых инфильтратов псориазических папул являются активированными Т-лимфоцитами CD4⁺ и CD8⁺ с аффинитетом к эпидермису и экспрессируют различные медиаторы иммунного ответа и воспаления [1]. Регулируется миграция Т-лимфоцитов в дерму рецепторами, находящимися в эндотелиальных клетках сосудов. Одни из этих рецепторов селективно адсорбируют CD4⁺ и клетки памяти, другие, находящиеся на эндотелии венул, прикрепляют CD8⁺.

У больных псориазом наблюдается ускоренная пролиферация кератиноцитов, обусловленная укорочением времени клеточного цикла, увеличением скорости оборота клеток [2], их нарушенной дифференцировкой с неполной кератинизацией. Возможно, кератиноциты регулируют созревание клеток в пределах самого эпидермиса. Аналогичным свойством обладает пептид TGF, вызывающий маторационный эффект в первичной культуре кератиноцитов. В свою очередь, эндотелиальные клетки во время воспаления также становятся HLA-DR⁺ и экспрессируют повышенное число прилипающих молекул, способствуя проникновению клеток через сосуды [4].

Большое внимание уделяется цитокинам в патогенезе псориаза. Согласно имеющимся данным, количество биологически активного ИЛ-1 снижается в коже, пораженной псориазом. В то же время в псориазических кератиноцитах наблюдается более высокий уровень ИЛ-1-рецепторов, чем в нормальной коже. Местное применение стероидов снижает транскрипцию ИЛ-1 в кератиноцитах и уменьшает одновременно инфильтрацию в псориазических бляшках.

При псориазе дерма инфильтрирована лейкоцитами, особенно Т-клетками, на поверхности которых располагаются рецепторы для ИЛ-2, опосредующих активацию Т-клеток. ПУВА-терапия вызывает снижение числа Т-клеток с

рецепторами к ИЛ-2, что приводит к уменьшению цитокиновой активности лимфоцитов, которые ускоряют пролиферацию кератиноцитов. Уровень ИЛ-6 и его mRNA повышается в коже, пораженной псориазом. Кроме того, рядом исследователей было зафиксировано увеличение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови больных псориазом. Увеличение количества ИЛ-6 выявлено как в эпидермисе, так и в дерме пораженной псориазом кожи. Поскольку ИЛ-6 представляет собой митоген для Т-лимфоцитов и кератиноцитов, можно предположить, что он играет существенную роль в иммунологической активации и гиперплазии кератиноцитов в пораженной коже. Более того, ИЛ-6 плазмы крови может быть ответственен за повышение уровня провоспалительных белков, синтезируемых в печени, и возникновении системных реакций при псориазе, например, псориатического артрита. Применение ПУВА-терапии или кальципотриола сопровождается снижением образования ИЛ-6 лейкоцитами в пораженной ткани. Важно также отметить, что предшественник ИЛ-6 содержит участки, связывающие глюкокортикоиды, которые подавляют транскрипцию ИЛ-6. Кроме того, полагают, что основным эффектом ИЛ-6 состоит в увеличении толщины эпидермального *stratum corneum* и что ИЛ-6 может непосредственно вырабатываться фибробластами дермы и тем самым вызывать в ней воспалительную реакцию.

В результате исследований по оценке роли ИЛ-8 в патогенезе псориаза было установлено его значительное повышение у данной группы больных. Было высказано предположение, что это увеличение связано с результатом действия Х-ТФР или ИЛ-1 на кератиноциты, которые и синтезируют ИЛ-8. Известно, что основным эффектом ИЛ-8 является индукция инфильтрации эпидермиса полиморфно-ядерными лейкоцитами. Однако нельзя считать, что ИЛ-8 играет определяющую роль в развитии псориаза, поскольку его уровень также повышен и при других воспалительных дерматозах.

Гиперпродукция цитокинов I типа имеет важное патофизиологическое значение при псориазе. ИЛ-10 – II тип цитокинов с большим иммунорегулирующим значением, так как ингибирует I тип цитокинов, обладающих провоспалительным действием. Отмечен дефицит экспрессии кожной mRNA ИЛ-10. После лечения экспрессия mRNA ИЛ-10 повышалась, т.е. вероятно ИЛ-10 обладает антипсориатическими возможностями. Введенный подкожно ИЛ-10 оказывал иммуносупрессивный эффект, снижая моноцитарную экспрессию HLA-DR, TNF- α , объем секреции ИЛ-12, уровень ИЛ-12 плазмы. Приводятся доказательства роли гена IL-10R в гомеостазе эпидермиса при псориазе и роли регуляторных пептидов в инициации заболевания. Полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают чувствительность к цитокинам и продукцию ИЛ-6. Прием линоленовой кислоты повышает содержание TNF, уменьшая продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6, лейкотриена B₄, PGE-2, вероятно, улучшает текучесть мембран. В ранней фазе воспаления повышенное количество интерлейкинов и липидных медиаторов играют важную роль в патогенезе дисфункции кожи при псориазе.

Показано, что более тяжелые формы псориаза влекут за собой увеличение числа иммунологических дисбалансов. Факторы, ингибирующие миграцию лейкоцитов и макрофагов, контролируют подвижность и плотность мигрирующих клеток, стимулируют фагоцитоз, являются мощными стимуляторами синтеза ИЛ-1 и простагландинов. У больных наблюдается ускоренная

митогениндуцированная миграция макрофагов в «кожное окно», изменение миграции лейкоцитов в РТМЛ и повышенный хемотаксис зимозана полиморфоядерными лейкоцитами [1].

Представленные материалы свидетельствуют о том, что на клеточном и молекулярном уровне на данном этапе нельзя объяснить механизм развития псориаза активацией или ингибированием какого-либо одного цитокинового пути, т.е. это генетически детерминированный дерматоз, сопровождающийся изменениями в кератиноцитах, лимфоцитах, нейтрофилах, эндотелиальных и других клетках соединительной ткани, индуцируемый различными стимулами экзогенной (травматизация кожи) и эндогенной (стресс, некоторые медикаменты и др.) природы.

Литература:

1. Козин, В.М Псориаз (вопросы патогенеза, клиники, терапии) /В.М Козин// Витебск ВГМУ. - 2007. – 227с.
2. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адашкевич // М., Медлит. - 2006. – 753с
3. Шилов, В.Н Псориаз - решение проблемы (этиология, патогенез, лечение)/ В.Н Шилов// М. Издатель В.Н. Шилов. – 2001 – 304с.
4. Brian, J, Frank, O. Nestle. 2004 Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities// The journal of Clinical investigation - Vol. 113 № 12 – P.1664-1675
5. Chen, Z. et. al. 1986. Mononuclear cell phenotypes in patients with psoriasis //Dermatologica.-Vol.172 -P.291-297. (408)
6. Servitje, O et. al. 1996. Changes in T-cell phenotype and adhesion molecules expression in psoriatic lesions after low-dose cyclosporin therapy //J-Cutan-Pathol. Oct -23(5).-P.431-436 (334)
7. Schubert, C., Chtistophers, E. 1985 Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis //Arch. Dermatol Res. -Vol 277.-P 352-358. (421)